



Évolution des traitements médicaux Traitements adjuvants : impact décisionnel des récepteurs hormonaux

Role of hormone receptors status in the choice of adjuvant treatment for breast cancer

Mots-clés : Récepteur hormonal - Traitement adjuvant - Cancer du sein.

Keywords: *Hormone receptor - Adjuvant therapy - Breast cancer.*

H. Roché*

Depuis le début des années 1980, nous disposons de méthodes de plus en plus fiables pour déterminer la présence de récepteurs hormonaux dans les cellules tumorales de cancer du sein. Très rapidement, et d'autant plus que la castration et le tamoxifène se sont montrés aptes à repousser les rechutes de patientes non métastatiques, il a paru nécessaire d'utiliser ce témoin biologique comme un facteur prédictif de la réponse à certains traitements. Mais, assez curieusement, ce n'est qu'au moment de la publication de la troisième méta-analyse de l'EBCTCG [1] en 1998 que les indications d'hormonothérapie adjuvante ont été définies à partir de la positivité ou de la négativité de ces récepteurs, indépendamment des autres facteurs décisionnels. Il est intéressant de revoir, près de dix ans plus tard et après de nombreuses réunions de consensus et avis d'experts, si la détermination des récepteurs reste encore un facteur important dans le choix des thérapeutiques adjuvantes.

Récepteurs et facteurs décisionnels

Aucun facteur pronostique ou prédictif n'emporte à lui seul l'ensemble de la décision thérapeutique. Une hiérarchisation des facteurs entre eux serait hautement souhaitable,

* Institut Claudius-Regaud, Toulouse.

mais n'a jamais été réellement étudiée. Si, à titre de facteur pronostique, le statut des récepteurs a perdu de son intérêt au fil du temps au profit de l'état ganglionnaire et du statut Her2, en temps que facteur prédictif, il garde tout son intérêt vis-à-vis de l'hormonothérapie.

Détermination et interprétation du dosage des récepteurs

Les essais randomisés initiaux ont pris en compte un dosage biochimique des récepteurs. À partir du milieu des années 1990, ce dosage a été progressivement remplacé par une détermination immuno-histochimique (HIC) qui est actuellement la seule utilisée. Si l'équivalence repose sur un minimum de travaux comparatifs [2, 3], ce passage a relégué au second plan la valeur intrinsèque de positivité pour se traduire par un simple résultat brut : positif ou négatif. Les défenseurs d'une hormonosensibilité progressive possiblement présente avec une faible expression de ces récepteurs ont du mal à transposer le dosage pondéral dans la transcription actuelle du dosage HIC. Les tentatives de prise en compte des aspects qualitatif et quantitatif, tel le score d'Allred, n'ont pas remporté de franc succès. Il faut reconnaître qu'aujourd'hui, nous nous passons probablement d'informations importantes en ne tenant compte que de l'aspect positif ou négatif établi à partir d'un seuil arbitraire de 10 % des cellules.

Un autre critère de variabilité dans l'expression tient à la dissociation de la positivité. La signification biologique exacte n'est pas connue. Il est supposé qu'une absence d'expression du RP, alors que le RE est lui-même exprimé, témoigne d'une non-fonctionnalité de ce dernier. Pendant longtemps, certains n'ont recommandé que le dosage du RE. Des travaux récents provenant de l'équipe de K. Osborne remettent à l'ordre du jour le récepteur à la progestérone. En comparant rétrospectivement le devenir des populations RE+ RP+ et RE+ RP-, Arpino et al. [4] retiennent deux conclusions :

- le phénotype RE+, RP- est de mauvais pronostic en raison d'une plus grande présence et activation des récepteurs aux facteurs de croissance Her1 et Her2, éliminant de ce fait l'hypothèse de la non-fonctionnalité du récepteur autrefois évoquée comme explication de ce moins bon pronostic ;
- cette même activation explique une régulation négative transcriptionnelle du récepteur RP et une moindre efficacité du tamoxifène que l'on peut espérer rétablir en présence d'agents bloquant la voie Her2 tel l'Herceptin® (trastuzumab).

Le phénotype moléculaire des cancers du sein fait apparaître une différence d'hormonosensibilité entre formes luminales A et B réputées les moins agressives et de meilleur pronostic [5, 6] et sépare les grades histologiques intermédiaires [7]. Ces techniques constitueront probablement de puissants indicateurs thérapeutiques.

Intégration des récepteurs dans l'algorithme décisionnel

Au fil des années et des analyses rétrospectives, certains facteurs sont apparus comme déterminants, soit dans le pronostic de la maladie, soit dans la prédiction d'une réponse à un traitement donné. La conférence de consensus du NIH en 2000 [8] a établi les

facteurs pronostiques prouvés et a précisé ceux qui seraient susceptibles d'être validés rapidement. La conférence de Saint-Gall, en 2005 [9], a élargi cette sélection pour proposer un choix décisionnel, notamment en situation d'absence d'atteinte ganglionnaire axillaire. Il est intéressant de noter que le concept de récepteurs positifs ou négatifs a été remplacé par celui d'hormonosensibilité potentielle, témoignant de la substitution d'un rôle pronostique par un rôle prédictif de la réponse. Alors que le statut ganglionnaire axillaire et les récepteurs se partageaient le premier rôle, la détermination de l'expression de Her2 a bouleversé les algorithmes du fait de la très grande efficacité de son blocage par le trastuzumab. En conséquence, les choix sont actuellement orientés d'abord par Her2, puis par les récepteurs, qu'il s'agisse de chimiothérapie ou d'hormonothérapie. Il paraît logique que les seuls facteurs prédictifs reconnus déterminent le choix thérapeutique. Cet état de fait renforce le manque flagrant de témoins de chimiosensibilité, l'indication se faisant par défaut. Les autres facteurs, pour l'instant pronostiques, vont moduler ces indications ou déterminer des sous-groupes particuliers.

Situations avec expression d'une hormonosensibilité potentielle

Sous ce terme, les experts de Saint-Gall définissent un choix ferme pour une hormonothérapie adjuvante. Un seul récepteur exprimé, quelle que soit son intensité, dans 10 % des cellules, est suffisant. Les récepteurs sont alors considérés comme facteurs prédictifs de la réponse.

Trois questions successives se posent :

- Faut-il faire un traitement hormonal ?
- Si oui, lequel et pour quelle durée ?
- Traitement seul ou associé à une chimiothérapie ?

Traitement hormonal ou abstention thérapeutique ?

La réponse a été donnée en 1998 [1] où, pour la première fois, le tamoxifène est apparu actif dans toutes les situations étudiées, notamment en préménopause et à tout âge. Le choix de donner ou non une hormonothérapie tient donc à l'évaluation du risque de rechute et à d'éventuelles contre-indications, le bénéfice/risque pouvant être parfois très minime. La toxicité ne peut être prédite à partir de l'étude des récepteurs bien que la répartition ER α et β selon les tissus pourrait expliquer certains effets toxiques. Il est devenu relativement rare de renoncer à une hormonothérapie adjuvante. Il persiste toutefois des situations où le choix reste possible :

- femme âgée dont le pronostic vital relève de comorbidités plus que du cancer du sein ;
- femme jeune ayant une petite tumeur de bon pronostic chez qui un désir de grossesse peut interférer avec la prescription de 5 ans de tamoxifène ;
- inconfort majeur sous traitement chez une femme jeune.

Quelle hormonothérapie et pour quelle durée ?

Cette question n'est devenue pertinente que depuis l'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase (IA) et ne concerne que les patientes ménopausées. Les études comparant d'emblée un traitement pour 5 ans restent d'interprétation difficile en l'absence de différence de survie. L'essai ATAC (tamoxifène versus anastrozole) semble devoir faire préférer l'IA en cas de RP- [10, 11]. Cela n'est pas le cas dans l'étude BIG [12]. Le passage à un IA après 2 ans de tamoxifène semble globalement bénéfique dans les essais IES, ABCSG/ARNO [13, 14]. Enfin, après 5 ans de tamoxifène, l'étude MI-17 est positive quand un relais est pris par le létrozole, mais la durée optimale de prescription de ce dernier reste imprécise [15]. Globalement, l'obtention d'un gain avec les IA ne se discute pas, toutes les études allant dans le même sens. En revanche, le bénéfice réel reste faible si on retient le taux de métastases évitées ($< 2\%$), l'absence de gain en survie pour l'instant et l'incertitude sur les effets secondaires aigus (décès par accident cardiaque) et à long terme (os) [tableau]. Ainsi, Piccart présente les bénéfices en termes de nombre de patientes à traiter pour éviter une rechute : 64 patientes sont nécessaires selon les résultats de l'IES, 109 selon le MA-17 et 150 selon l'ATAC [16]. Ces données plus pragmatiques que statistiques permettront à chacun de mieux se faire sa propre opinion.

TABLEAU. Résultats des principales études comparant tamoxifène et inhibiteurs de l'aromatase.

	ATAC	BIG 98	IES	ABCSG/ ARNO	MA-17
Effectif	9 368	8 010	4 742	2 926	5 157
Suivi (mois)	68	26	30	31	30
N+ (%)	34	41	44	36	26
RE+, RP- (%)	?	20	15	20	?
Chimiothérapie (%)	21	25	NP	NP	46
Schéma	T vs An	T vs L	T vs An (séq.)	T vs Aro (séq.)	Tam vs 0 retardé
Delta événements	62 (2 %)		91 (3,8 %)	25 (1,7 %)	63 (2,4 %)
HR événements	0,73	0,81	0,73	0,61	0,58
Delta métastases	24 (0,8 %)	1,40 %	58 (2,92 %)	28 (1,9 %)	43 (1,6 %)
HR métastases		0,83	0,7	0,68	0,6
Sous-groupe RP-	Arn	Pas de différence	Aro		
Sous-groupe chimiothérapie	Pas de différence		Pas de différence		

Delta : différence absolue entre les deux bras.

Aro : Aromasine - An : Anastrozole - L : Létrozole - NP : non précisé - HR : hazard-ratio.

L'élément le plus fréquemment retrouvé dans les études de sous-groupes est une plus grande efficacité des IA en cas d'hyperexpression de Her2. L'étude la plus probante a toutefois été réalisée en situation néo-adjuvante [17]. La possibilité d'une efficacité retrouvée du tamoxifène en cas d'association avec l'Herceptin® ne doit pas être négligée.

Les recommandations officielles émanant soit de l'ASCO [18], soit de Saint-Paul [19] s'accordent à retenir l'indication d'utilisation des IA dans le plan thérapeutique pour les femmes ménopausées. En situation de préménopause, le tamoxifène reste le traitement de référence, la castration avec tamoxifène pouvant être une alternative à la chimiothérapie en cas de situation de risque intermédiaire.

Hormonothérapie seule ou avec chimiothérapie ?

Il est bien connu qu'en situation métastatique, la double positivité ne préjuge d'une efficacité que dans 70 % des cas. Cette résistance primaire non prévisible biologiquement à ce jour peut justifier l'adjonction d'autres traitements. Ainsi, la chimiothérapie adjuvante suivie d'une hormonothérapie améliore le pronostic par rapport à l'hormonothérapie seule. Cette démonstration vient surtout des méta-analyses successives où le nombre de cas permet des analyses de sous-groupes intégrant notamment l'âge et le statut ménopausique.

Le vieux débat sur l'effet hormonal de la chimiothérapie en préménopause chez les patientes RH+ est revenu à la surface. Les aménorrhées chimio-induites sont un témoin de bon pronostic dans les essais de l'IBCSG [20] et de l'étude MA-5 [21], mais pas forcément dans les essais FASG où les populations RH- bénéficient pareillement d'une aménorrhée, laquelle ne serait alors qu'un témoin d'une plus grande exposition aux chimiothérapies [22].

RH et réponse

Le débat reste ouvert sur le bénéfice réel des chimiothérapies. Berry, reprenant les essais du CALGB, ne trouve un bénéfice significatif de la chimiothérapie que sur les populations RH- dans les essais comparant la dose de FAC, l'introduction du paclitaxel ou le schéma dose-dense [23].

Autres marqueurs d'hormonosensibilité

À partir d'une première étude recherchant des gènes prédictifs de mauvais pronostic dans une population sans atteinte ganglionnaire et RH+, Paik et le groupe NSABP [24] ont appliqué un modèle de 21 gènes sur l'étude B-14 testant le tamoxifène adjuvant versus rien. Le risque de métastase à 10 ans sépare trois groupes dont le score de rechute est établi à partir de l'expression de ces gènes. Six-cent soixante-huit (668) blocs en paraffine ont été analysés. L'analyse multivariée isole le score de rechute comme le plus puissant déterminant du risque de rechute sous tamoxifène, effaçant notamment l'âge, la taille tumorale, l'état des récepteurs et l'expression Her2. Le risque va de 6,8 à 30,5 %

à 10 ans. Ce score vient d'être exploré dans l'essai B-20 comparant tamoxifène seul ou associé au CMF. Seules les patientes dont les tumeurs ont un score supérieur à 31 tirent un bénéfice de la chimiothérapie [25].

Une dernière situation embarrassante est celle du choix de l'hormonothérapie après chimiothérapie chez des femmes non ménopausées. Le rôle réel de la castration n'est pas démontré. Une castration seule semble avoir peu d'intérêt [26, 27] alors que l'association castration-tamoxifène est efficace. La comparaison tamoxifène seul versus castration-tamoxifène n'a pas été faite. La recommandation est donc de proposer ces patients aux essais Soft, Texte et Perche, qui étudient le rôle de la castration, comparent tamoxifène à aromasine, et enfin castration immédiate versus retardée.

Laquelle choisir en cas de chimiothérapie associée ?

Le bénéfice introduit par les anthracyclines est maintenant reconnu [28]. Il semble qu'il soit toujours présent et équivalent lorsque le phénotype est hormonosensible. Le débat est plus ouvert en ce qui concerne les taxanes. En l'absence, pour l'instant, de données compilées par la méta-analyse, les essais doivent être examinés un par un. Il est frappant de noter que les essais avec paclitaxel sont négatifs sur la population RH+ (NSABP, CALGB). À l'inverse, les essais avec docétaxel (BCIRG, PACS) ne sont pas influencés par le statut RH.

Si on considère que l'aménorrhée chimio-induite est un facteur additif d'efficacité thérapeutique, il paraît utile de comparer les protocoles entre eux. À ce jour, les conclusions restent incertaines du fait du mauvais recueil des taux d'aménorrhée, de leur caractère transitoire ou définitif. En intégrant les anthracyclines dans le schéma thérapeutique, le taux signalé est régulièrement entre 60 et 70 %. Avec les taxanes en association, ce taux semble inchangé. Il est difficile de trouver un indicateur fiable en cas d'usage de taxanes sans anthracyclines.

Situations sans hormonosensibilité prévisible

Dans ce cas, les deux récepteurs sont exprimés dans moins de 10 % des cellules. La conférence de Saint-Gall conclut à une non-hormonosensibilité et l'attitude préconisée est de ne pas prescrire une hormonothérapie.

Le rôle des récepteurs dans les indications marginales de chimiothérapie

La situation de plus en plus fréquente des tumeurs infracentimétriques offre un bon exemple de l'utilisation des récepteurs comme facteur pronostique dans la décision de faire ou non une chimiothérapie. Beaucoup utilisent l'argument de l'absence de récepteurs pour justifier d'une chimiothérapie. La publication récente de Joensuu témoigne de l'intérêt de hiérarchiser les facteurs pronostiques. À partir des registres finnois reprenant les tumeurs pT1 dont seulement 4 % avaient reçu un traitement adjuvant, il a démontré que, pour les lésions T1b dont le pronostic reste à risque, c'est l'expression de Her2 et

non l'état des récepteurs qui détermine le taux de rechute [29]. Il serait utile d'envisager le même travail chez les femmes de plus de 70 ans, qui constituent encore une situation délicate sans repère objectif définitivement prouvé.

Par ailleurs, il se pourrait que le sous-groupe HR- ne soit pas pareillement chimio-sensible en cas de double négativité (Her2+) et de triple négativité (Her2-).

Les récepteurs hormonaux méritent d'être toujours analysés, autant le RE que le RP. Leur place exacte dans l'arbre de décision reste importante en cas de positivité, plus marginale en cas de négativité. Reste qu'une exploitation optimale de leur signification est encore à trouver et qu'un ou plusieurs témoins plus précis d'hormonosensibilité aux différentes classes d'hormonothérapie seraient fort utiles.

Références bibliographiques

- [1] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
- [2] Elledge R, Green S, Pugh R et al. Estrogen receptor and progesterone receptor, by ligand binding assay compared with ER, PgR and pS2, by immunohistochemistry in predicting response to tamoxifen in metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Int J Cancer* 2000;97:111-7.
- [3] Harvey J, Clark G, Osborne K et al. Estrogen receptor status by immunochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1474-82.
- [4] Arpino G, Weiss H, Lee A et al. Estrogen receptor-positive, progesterone receptor-negative breast cancer: Association with growth factor receptor expression and tamoxifen resistance. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1254-61.
- [5] Perou C, Sorlie T, Elsen M et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-52.
- [6] Sorlie T, Tibshirani R, Parker J et al. Repeated observation of breast tumour subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8418-23.
- [7] Sotiriou C, Warapati P, Loi S et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:262-72.
- [8] National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health consensus development conference statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:979-89.
- [9] Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16:1569-83.
- [10] The ATAC's Trialist Group. Anastrozole alone or in combination with Tamoxifen versus Tamoxifen alone for adjuvant treatment of post menopausal women with early breast cancer: First results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131-9.
- [11] The ATAC's Trialists' Group. Results of the ATAC trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer *Lancet*, on line december 2004.
- [12] Thurlimann B, Keshavia A, Coates A et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(26):2747-57.
- [13] Coombes R, Hall E, Gibson I et al. A randomised trial of Exemestane after two or three years of Tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081-92.
- [14] Jakesz R, Jonat W, Gnant M et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005;366:455-62.

- [15] Goss P, Ingle J, Martino S et al. A randomized trial of Letrozole in post-menopausal women after 5 years of Tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;249:1793-1802.
- [16] Piccart M. Adjuvant aromatase inhibitor trials: discussion. EBCC, 2004.
- [17] Ellis MJ, Coop A, Singh B et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19(18):3808-16.
- [18] Winer E, Hudis C, Burstein H et al. ASCO Technology Assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for post-menopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005;23: 619-29.
- [19] Namer M, Gligorov J, Luporsi E et al. *Cancers du sein : recommandations pour la pratique clinique*. *Oncologie* 2005;7:342-79.
- [20] Pagani O, O'Neill A, Castiglione M et al. Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement: results of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Trial VI [see comments]. *Eur J Cancer* 1998;34: 632-40.
- [21] Parulekar WR, Day AG, Ottaway JA et al. Incidence and prognostic impact of amenorrhea during adjuvant therapy in high-risk premenopausal breast cancer: analysis of a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study - NCIC CTG MA 5. *J Clin Oncol* 2005;23:6002-8.
- [22] Roché H. Faut-il utiliser les analogues de la LH-RH chez toutes les femmes jeunes RH+ ? Le contre. *Journées annuelles de la Société Française de Sénologie, Nancy, 2004*.
- [23] Berry DA, Cirincione C, Henderson IC et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *J Amer Med Assoc* 2006;295:1658-67.
- [24] Paik S, Shak S, Tang G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817-26.
- [25] Paik S, Tang G, Shak S et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726-34.
- [26] Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005;23(25):5973-82.
- [27] Arriagada R, Le MG, Spielmann M et al. Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Annals of Oncology* 2005;16(3):389-96.
- [28] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
- [29] Joensuu H, Isola J, Lundin M et al. Amplification of erbB2 and erbB2 expression are superior to estrogen receptor status as risk factors for distant recurrence in pT1N0M0 breast cancer: A nation-wide population-based study *Clin. Cancer Res* 2003;9:923-30.